

# ZAKONODAJNA UREDITEV IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

## REGULATION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.

*Javna agencija Republike Slovenije  
za zdravila in medicinske pripomočke*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.razinger@jazmp.si

## 1 UVOD

Uporaba izdelkov iz zdravilnih rastlin narašča in je na svetovni ravni v letu 2016 finančno znašala več kot 70 milijard USD (1). Po podatkih raziskave v letu 2006 več kot 70 odstotkov Slovencev uporablja zdravila rastlinskega izvora, pri čemer kot zdravila rastlinskega izvora pojmujejo vse tisto, kar je naravnega izvora in za kar štejejo, da jim bo pomagalo pri odpravi bolezni in zdravstvenih težav (2). Podobni podatki glede na raziskavo inštituta Allensbach veljajo za Nemčijo (3).

## POVZETEK

Vsak izdelek, ki se daje na trg, mora biti uvrščen v eno od zakonodajnih skupin izdelkov in ustrezati zakonodaji za to skupino izdelkov. Izdelki iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah se lahko razvrstijo med zdravila, prehranska dopolnila, kozmetične izdelke ali redkeje med medicinske pripomočke. Razvrstitev v eno od teh skupin in s tem zahteve za trženje so odvisne predvsem od tega, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije, in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom. Zdravila so namenjena zdravljenju, preprečevanju ali ugotavljanju bolezni. Prehranska dopolnila so vrsta živil, ki so namenjena za dopolnjevanje običajne prehrane zdravih ljudi. Kozmetični izdelki so namenjeni čiščenju, lepotičenju in ohranjanju zunanjih delov telesa v dobrem stanju. Medicinski pripomočki svoj glavni učinek na človeško telo dosegajo na fizikalni način. Regulativne zahteve za te zakonodajne skupine izdelkov so povsem različne in so predstavljene v tem prispevku. Farmacevti bi pri svojem delu morali dosledno upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto navedenih izdelkov.

## KLJUČNE BESEDE:

Zdravilne rastline, zdravila rastlinskega izvora, tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, medicinski pripomočki.

## ABSTRACT

Each marketed product shall be classified in an appropriate legal category of products and comply with the relevant legislation for this category of products. Products in pharmaceutical dosage forms derived from medicinal herbs may be placed on the market as medicinal products, food supplements, cosmetic products or rarely as medical devices. Classification of products into one of these groups, and thereby, requirements for their marketing depends on whether the product significantly affects the physiological functions and on presentation of their purpose to consumers. Medicinal products are intended for treating or preventing disease or making medical diagnosis. Food supplements are foodstuffs the purpose of which is to supplement the normal diet of healthy people. Cosmetic products are designed to clean, beautify or keep in good



condition external parts of the body. Medical devices achieve their principal intended action on the human body by physical means. Regulatory requirements for these legal categories of products are very different and are presented in this article. Pharmacists' work should comply with the legislation that is provided for different categories of the above mentioned products.

#### KEY WORDS:

Medicinal herbs, herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products, food supplements, cosmetic products, medical devices

Ker ljudje izdelke iz zdravilnih rastlin uporabljajo pretežno za zdravljenje in preprečevanje bolezni, bi bilo z vidika varovanja javnega zdravja najbolje, da bi se jih večina obravnavala kot zdravila. Svetovna zdravstvena organizacija je že v letu 1991 izdala smernice za oceno zdravil rastlinskega izvora in hkrati pozvala vlade članic, naj vzpostavijo ustrezne sisteme za registracijo zdravil rastlinskega izvora (4). Tak je bil tudi namen sprejetja Direktive 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (5). Vendar je bila v Evropski uniji v letu 2002 sprejeta tudi Direktiva o prehranskih dopolnilih, ki omogoča trženje izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah kot prehranska dopolnila (6). Zdravilne rastline se lahko uporabljajo tudi v kozmetičnih izdelkih in redkeje tudi v medicinskih pripomočkih.

## 2 RAZVRSTITEV IZDELKOV

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin, kakor tudi kateregakoli drugega izdelka, je odvisna od tega, kateri od spodaj navedenih definicij ustreza.

**Zdravilo** je po Direktivi 2001/83/ES in Zakonu o zdravilih vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali da bi se določila diagnoza (7, 8).

**Prehranska dopolnila** so po zakonodajni definiciji živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So kon-

centrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah (6, 9).

**Kozmetični proizvodi** so po zakonodajni definiciji snovi ali pripravki, ki so namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjico, lasišče, nohte, ustnice ali zunanja spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, da jih očistijo, odišavijo ali zaščitijo, spremenijo njihov videz, jih ohranijo v dobrem stanju, ali odpravijo neprijeten telesni vonj (10).

**Medicinski pripomočki** so instrumenti, aparati, sredstva, materiali in drugi izdelki, ki jih je izdelovalec namenil za diagnosticiranje, preprečevanje, spremljanje, zdravljenje ali lajšanje bolezni, okvar ali invalidnosti, preskušanje, nado-meščanje ali spreminjanje anatomskih ali fizioloških procesov in nadzor rojstev. Svojega glavnega predvidenega učinka na človeško telo ne dosejajo na farmakološki, imunološki ali metabolični način, vendar pa so mu lahko ti procesi pri njegovem delovanju v pomoč (11, 12). Od zdravil jih razlikuje dejstvo, da svojega glavnega namena v/na človeškem telesu ne dosežejo na podlagi farmakoloških, imunoloških ali presnovnih lastnosti, ampak na podlagi fizikalnih lastnosti (13).

Evropska in slovenska zakonodaja v primeru dvomov o razvrstitvi določata prednostno uporabo zakonodaje o zdravilih, če izdelek po definiciji in ob upoštevanju vseh njegovih značilnosti lahko hkrati sodi v opredelitev zdravila in v opredelitev izdelka, ki je predmet drugih predpisov (7, 8).

Evropsko sodišče je odločalo v vrsti zadev glede razvrstitve izdelkov z zdravilnimi rastlinami (14-19). Glede sestave je odločilo, da izdelek iz zdravilnih rastlin, ki vsebuje tako majhne količine učinkovin ali ima tak način uporabe, da bistveno ne vpliva na fiziološke funkcije s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem, ni zdravilo (15, 16). Žal v zakonodaji nikjer ni določeno, kaj pomeni pomembno farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje, zaradi česar na trgu Evropske unije ni enotnih meril za opredelitev izdelkov. Glede predstavitve izdelkov je Evropsko sodišče ugotovilo, da je izdelek, ki se priporoča za preventivne in zdravilne namene ali se mu pripisujejo profilaktične ali terapevtske lastnosti, zdravilo, četudi se v splošnem šteje za živilo in glede na trenutno strokovno znanje nima znanih zdravilnih učinkov (19). Prav tako sodišče v vseh sodbah dodaja, da je treba pri odločanju o

razvrstitvi izdelka med zdravila upoštevati merila, kot so način uporabe izdelka, njegova razširjenost, poznavanje pri uporabnikih in tveganja, povezana z njegovo uporabo (18).

Vse navedeno je upoštevano v 7. členu Zakona o zdravilih, ki določa, da je pri razvrščanju treba obravnavati vsak izdelek posebej in pri tem upoštevati:

- sestavo izdelka,
- namen in način uporabe,
- ali ima izdelek oziroma njegove sestavine farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje,
- ali se izdelku pripisujejo neposredni ali posredni učinki za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni,
- predstavitev izdelka in vtis, ki ga izdelek naredi na končnega uporabnika oziroma kupca,
- možne neželene učinke in povezana tveganja za posameznika in za javno zdravje,
- poznavanje izdelka pri končnih uporabnikih oziroma kupcih,
- najnovejša znanstvena spoznanja ter
- nacionalne smernice in smernice Evropske unije (8).

Pri prehranskih dopolnilih, kozmetičnih izdelkih in medicinskih pripomočkih v Evropski uniji velja prost pretok blaga. Zdravila pa se v posamezni državi smejo tržiti le, če v njej pridobijo dovoljenje za promet.

Ne glede na to, ali je določen izdelek že opredeljen v drugi/-h državi/-ah članici/-ah Evropske unije, lahko posamezna država članica izdelek opredeli drugače, vendar mora dokazati oziroma utemeljiti, da je drugačna opredelitev potrebna za doseganje ciljev v skladu s členom 36 Pogodbe o delovanju Evropske unije (PDEU), kot je varovanje zdravja in življenja ljudi, živali in rastlin (20).

Od razvrstitve med zdravila, prehranska dopolnila, kozmetične izdelke ali medicinske pripomočke so odvisne regulativne zahteve, ki jim morajo ustrezati posamezni izdelki iz zdravilnih rastlin.

#### ALI STE VEDELI?

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin je odvisna od tega, definiciji katere skupine izdelkov ustreza: zdravilom, prehranskim dopolnilom, kozmetičnim izdelkom ali medicinskim pripomočkom. Pri tem je pomembno zlasti, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom.

## 3 ZAKONODAJNA UREDITEV ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

### 3.1. DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM RASTLINSKEGA IZVORA

Tudi za vsa zdravila rastlinskega izvora velja, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko je zanje pridobljeno dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji. To pomeni, da pristojni organ za zdravila (v Republiki Sloveniji je to Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)) pred začetkom trženja preveri dokazila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila. Samo če ugotovi, da zdravilo izpolnjuje predpisane pogoje in ima ugodno razmerje med koristjo in tveganjem, izda dovoljenje za promet.

Del dovoljenja za promet so tudi potrjen povzetek glavnih značilnosti, navdilo za uporabo in barvni predlog ovojnine (21). V njih so vsi potrebni, verodostojni podatki za pravilno in varno uporabo zdravil rastlinskega izvora. Zdravstveni delavci bi se morali v večji meri opirati nanje, kajti oglaševalski materiali in druge informacije imetnikov dovoljenj za promet z zdravili pogosto vsebujejo prirejene in tržno obarvane podatke.

Dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora je mogoče pridobiti:

- na podlagi lastnih podatkov proizvajalca o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- na podlagi podatkov iz literature – za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki imajo sestavine s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti ter morajo biti v uporabi v primernem obsegu že najmanj 10 let na območju Evropske unije;
- na podlagi podatkov o tradicionalni uporabi, varnosti in verjetni učinkovitosti – poenostavljen postopek za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora (7, 8).

V vseh treh primerih mora biti kakovost zdravila dokazana in preverjena v skladu z znanstvenim in tehničnim napredkom, pri čemer je treba upoštevati posebnosti za zdravila rastlinskega izvora. Dokumentacija mora biti pripravljena v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD) (8, 21, 22).

#### ALI STE VEDELI?

Samo tiste izdelke iz zdravilnih rastlin, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom, pred začetkom trženja preverijo neodvisni pristojni organi za zdravila.



### 3.1.1. Kakovost zdravil rastlinskega izvora

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka.

Ponovljivo kakovost rastlinskih snovi (za katere se v Evropski farmakopeji uporablja termin rastlinske droge) in zdravil rastlinskega izvora lahko dosežemo le z ustreznim sistemom zagotavljanja kakovosti vseh stopenj pridelave in predelave zdravilne rastline. Pomembni so: ustrezna izbira semenskega materiala, izbira najustreznejšega mesta gojenja oziroma ustrezní geografski izvor, nadzorovana (ne)uporaba kemičnih zaščitnih sredstev, izbira časa setve, žetve oziroma spravila, sušenje in shranjevanje zdravilnih rastlin (23, 24).

Pravila gojenja in nabiranja zdravilnih rastlin, njihovega sušenja in shranjevanja skupaj z ustreznimi higienskimi standardi in zagotavljanjem sledljivosti določa smernica o dobri kmetijski in nabiralni praksi zdravilnih rastlin (GACP), ki opredeljuje tudi zaščito ogroženih rastlinskih vrst ter okolja na splošno (24). Z upoštevanjem navodil v tej smernici se je mogoče izogniti tudi nepravilnemu prepoznavanju rastlin in s tem morebitnim tragičnim posledicam za zdravje. Za vzdrževanje stalne kakovosti zdravil rastlinskega izvora je pogosto treba uporabljati rastlinske droge različnih žetev in geografskih izvorov. Brez umerjanja bi dobili širok razpon sestave izdelkov.

Izpopolnjeni klasični tehnološki postopki ekstrakcije (na primer remaceracija, reperkolacija) in tudi novejši postopki (na primer ekstrakcija s superkritičnimi fluidi) omogočajo izdelavo pripravkov iz zdravilnih rastlin z visoko vsebnostjo zdravilnih sestavin, ki jih vgrajujemo v ustrezne farmacevtske oblike. Kakovost pripravkov in vsebnost zdravilnih sestavin v njih sta odvisni tudi od uporabljenih ekstrakcijskih topil in razmerij med rastlinsko drogo in pripravkom iz nje (25, 26). Za analize namene se razvijajo tekočinske in plinske kromatografske tehnike in druge moderne metode, ki z vse zmogljivejšo opremo omogočajo specifično in selektivno vrednotenje posameznih rastlinskih sestavin v pripravkih in v končnem izdelku (27).

Veliko pozornosti se posveča možnemu onečiščenju vhodnih snovi in zdravil rastlinskega izvora z mikrobi, pesticidi in težkimi kovinami, v zadnjih letih pa tudi onečiščenju s hepatotoksičnimi in kancerogenimi pirolizidinskimi alkaloidi (23, 28). V letu 2016 so namreč ugotovili, da se toksični pirolizidinski alkaloidi pojavljajo tudi v izdelkih iz rastlin, ki teh alkaloidov ne vsebujejo. Predvideva se, da do onesnaženosti pride med gojenjem oziroma žetvijo zdravilne rastline s plevelom oziroma drugimi rastlinami (npr. vrstami grinta (*Senecio spp.*)), ki vsebujejo pirolizidinske alkaloidne (28).

Vsi postopki izdelave in preskušanj morajo biti validirani. Vsi vključeni izdelovalci vhodnih snovi in končnega izdelka morajo imeti dovoljenje za izdelavo zdravil in vpeljan sistem vodenja kakovosti izdelave v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za zdravila. Vse to omogoča izdelavo kakovostnih in dobro nadzorovanih zdravil rastlinskega izvora s stalno vsebnostjo sestavin z zdravilnim učinkom.

V dokazilih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora je treba upoštevati vse naštetu in predložiti podatke o razvoju zdravila (sestavi in ustrezní farmacevtski obliki), o kakovosti in kontroli uporabljenih rastlinskih drog, pripravkov iz njih, pomožnih snovi, metodah izdelave, kakovosti in kontroli končnega izdelka in njegove stabilnosti (21-23).

Zavedati se je treba, da so izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino (iste vrste in podvrste), lahko glede vsebnosti učinkovin zelo različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti. Zamenjave med njimi so mogoče le, če je ugotovljeno, da imajo enake ali zelo podobne specifikacije in odmerjanje.

#### ALI STE VEDELI?

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka. Izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino (iste vrste in podvrste), so lahko glede vsebnosti učinkovin zelo različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti.

### 3.1.2. Varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora

Nekatera zdravila rastlinskega izvora pridobijo dovoljenje za promet na podlagi izsledkov lastnih študij proizvajalcev o varnosti in učinkovitosti, izvedenih po najnovejših standardih. Tak primer je mazilo s prečiščenim suhim ekstraktom lista čajevca (*Camellia sinensis* L.) za dermalno zdravljenje bradavic na zunanem spolovilu in perianalnih bradavic pri imunsko oslabljenih bolnikih. Dve zdravili rastlinskega izvora sta pridobili dovoljenje za promet celo po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).

Pri zdravilih rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo pa se je mogoče sklicevati na podatke o varnosti in učinkovitosti iz literature (7, 8). V bibliografski vlogi je treba ugotoviti bistveno podobnost med izdelkom, preskušanim v kliničnih študijah, in zdravilom, ki je v presoji

(7). Predložiti je treba točno sestavo in specifikacije izdelka, ki je bil preskušan. Pri tem je treba oceniti skladnost objavljenih podatkov s sodobnimi načeli za izvajanje farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij. Učinkovost izdelka, uporabljenega v kliničnih študijah, ni mogoče ekstrapolirati na izdelek, ki je v presoji, dokler ni dokazano in preverjeno, da je oba izdelka mogoče šteti za identična oziroma da so razlike med njima dovolj majhne (7, 30). V primeru dvoma je treba opraviti dodatna preskušanja. Na splošno velja, da naj bo neklinično preskušanje dobro znanih in uveljavljenih zdravil rastlinskega izvora usmerjeno zlasti v študije škodljivih učinkov, ki jih je težko ali nemogoče klinično ugotoviti: to so študije genotoksičnosti, kancerogenosti in škodljivih vplivov na razmnoževanje (29).

Bibliografski podatki o učinkovitosti lahko vključujejo rezultate kontroliranih kliničnih študij, drugih kliničnih študij, opazovalnih (neintervencijskih) študij, študij posameznih primerov, druge zbirke posameznih primerov ali znanstveno dokumentirane medicinske izkušnje. Pri tem je treba upoštevati število vključenih bolnikov, specifične diagnoze, vrsto uporabljenega zdravila, odmerjanje, trajanje zdravljenja, merila ocenjevanja učinkovitosti, uporabljene statistične analize ter skladnost rezultatov primerljivih študij. Na splošno se za dokazila o učinkovitosti zahteva vsaj ena kontrolirana študija dobre kakovosti, izvedena v skladu s sodobnimi standardi (30).

Za mnoga zdravila rastlinskega izvora ni opravljenih ustreznih kliničnih študij, ki bi dokazovale njihovo učinkovitost. Zaradi kompleksne sestave in zaradi blagega učinka mnogih zdravil rastlinskega izvora sta načrtovanje in izvajanje kakovostnih kliničnih študij težavni in zapleteni. Poleg tega imajo nekatera zdravila rastlinskega izvora (na primer eterična olja) močan vonj, kar onemogoča dvojno slepe klinične študije.

Farmacevtska industrija je zaradi zelo majhne možnosti patentne zaščite za zdravila iz rastlin, ki so v uporabi že stoletja, pripravljena vlagati mnogo manj sredstev v njihovo raziskovanje, državne institucije pa za to nimajo dovolj sredstev.

### 3.2. TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zaradi problematike dokazov učinkovitosti in zaradi tega, ker mnoga zdravila rastlinskega izvora, ki se uporabljajo že desetletja, ne izpolnjujejo zahtev za farmakološko-toksikološki in klinični del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet, sta Evropski parlament in Svet Evropske unije v letu 2004 sprejela Direktivo 2004/24/ES o tradicio-

nalnih zdravilih rastlinskega izvora. Namen te direktive je bil olajšati promet z zdravili rastlinskega izvora med državami članicami Evropske unije in zaščitili zdravje ljudi (5).

Ta direktiva je uvedla kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet, ki pomeni, da je namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije treba predložiti dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti in verjetnem učinku (5).

Med tradicionalna zdravila se uvrščajo le tista zdravila, ki izpolnjujejo naslednja merila:

- imajo indikacije, primerne za samozdravljenje;
- so za peroralno, zunanjo uporabo ali za vdihavanje;
- obdobje tradicionalne uporabe je dovolj dolgo, za kar štejejo dokazi, da je bilo zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge, od tega najmanj 15 let v Evropski uniji;
- podatki o tradicionalni uporabi zdravila so zadostni: izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe;
- farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe, izkušenj.

#### ALI STE VEDELI?

Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se po zakonodaji uvrščajo tista zdravila, ki so v medicinski uporabi najmanj 30 let, so primerna za samozdravljenje in katerih učinkovitost ni klinično dokazana, temveč je le verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe.

Pri označevanju in oglaševanju tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora je obvezna navedba, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, katerega uporaba pri navedenih indikacijah temelji izključno na dolgoletnih izkušnjah (5, 22). Na ravni Evropske unije Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri EMA pripravlja seznam tradicionalnih rastlinskih drog, rastlinskih pripravkov in kombinacij iz njih (s terapevtskimi indikacijami, jakostjo in odmerjanjem, načinom uporabe in drugimi informacijami, potrebnimi za varno uporabo) ter monografije za zdravila rastlinskega izvora v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Seznam in monografije spremlja obširno poročilo o oceni vseh relevantnih nekliničnih in kliničnih študij o posameznih rastlinskih drogah, rastlinskih pripravkih in kombinacijah iz njih ter seznam uporabljene literature. To predstavlja verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in



učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Doslej je sprejetih več kot 170 monografij, ki jih stalno posodablja (31). Seznam in monografije so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in tudi olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila. Na spletni strani EMA je objavljenih je tudi več smernic in drugih dokumentov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Med njimi so tudi ocene toksičnosti nekaterih rastlinskih drog in njihovih sestavin, kot so azaron, estragol, metilevgenol, mentofuran, tujon (31).

### ALI STE VEDELI?

Monografije Odbora za zdravila rastlinskega izvora pri Evropski agenciji za zdravila skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljene literature predstavljajo enega v svetu najbolj cenjenih virov zanesljivih, verodostojnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilnih rastlin in pripravkov iz njih.

Direktivo o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora smo leta 2006 vnesli v slovensko zakonodajo z Zakonom o zdravilih in Pravilnikom o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (22). Tako imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

### ALI STE VEDELI?

V Sloveniji in Evropski uniji imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

## 4 ZAKONODAJNA UREDITEV PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prehranska dopolnila v Evropski uniji sodijo med živila (hrano) in morajo ustrezati splošni zakonodaji o živilih, kar

pomeni, da morajo biti zdravstveno ustrezna oziroma varna: biti morajo mikrobiološko in radiološko neoporečna, ne smejo vsebovati pesticidov, težkih kovin, nedovoljenih oziroma neustreznih aditivov, ne smejo biti mehanično onesnažena s primesmi, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi, itd. Proizvodnja in promet živil se morata izvajati skladno z načeli higiene živil, v skladu s Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) sistemom, ki omogoča identifikacijo oziroma prepoznavanje, oceno, ukrepanje in nadzor nad morebitno prisotnimi škodljivimi snovmi v živilih, ali stanji, ki lahko ogrožajo zdravje človeka (32). Za prehranska dopolnila niso predpisani farmacevtski standardi kakovosti. Ker niso namenjena zdravljenju in preprečevanju bolezni, zanje seveda tudi ne veljajo klinični standardi učinkovitosti. Prehranskim dopolnilom se pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavitev in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil (9).

Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju živil, vključno s prehranskimi dopolnili, so v skladu z Uredbo (ES) 1924/2006 dovoljene odobrene prehranske in zdravstvene trditve, če so zanje izpolnjeni pogoji o zadostni vsebnosti določene snovi v živilu (33). Odobrena zdravstvena trditev pomeni, da je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) v postopku ocenjevanja ugotovila, da med uživanjem določene snovi in zdravjem ljudi obstaja vzročno-posledična povezava in je objavljena na seznamu odobrenih zdravstvenih trditev Evropske komisije. Vendar se v postopku ocene zdravstvenih trditev ne ugotavlja varnosti te snovi, prav tako odobrene zdravstvene trditve ne pomenijo odobritve za trženje snovi, za katero je vložena trditev, ali odločitve glede razvrstitve določenega proizvoda kot živila (34).

Za izdelke iz zdravilnih rastlin EFSA še ni odobrila nobenih zdravstvenih trditev, temveč so te trditve na čakanju. Zanje izjemoma velja prehodno obdobje tudi po 14. decembru 2012 in se tiste zdravstvene trditve, ki so bile prijavljene v oceno na EFSA, lahko uporabljajo na odgovornost nosilca živilske dejavnosti, če razpolaga z znanstvenimi utemeljitvami za zatrjevani učinek (35).

Treba je poudariti, da raziskave, na katere se sklicujejo poslovni subjekti pri trženju prehranskih dopolnil, mnogokrat niso opravljene po ustrezni metodologiji, zato se nanje ni mogoče zanesti. Velikokrat se sklicujejo na rezultate laboratorijskih študij *in vitro* ali študij na živalih in želijo prepričati, da enake rezultate lahko pričakujemo tudi na ljudeh. Ne-

malokrat se zgodi, da se izsledki nekliničnih študij pri ljudeh ne potrdijo. Tako je tudi EFSA v navodilih za znanstvene zahteve za zdravstvene trditve, ki se nanašajo na antioksidante, oksidativne poškodbe in srčno-žilno zdravje, navedla, da *in vitro* ugotovljene antioksidativne lastnosti ne pomenijo potrditve koristnih fizioloških učinkov za ljudi, kakor to zahteva Uredba (ES) 1924/2006 (36).

### ALI STE VEDELI?

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, preventivnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj. Prav tako nimajo navedenih neželenih učinkov, kar pa ne pomeni, da do njih ne more priti.

Pri živilih ni predhodnega preverjanja pri neodvisnih državnih organih, ampak je za izdelke odgovoren proizvajalec. Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije preverja skladnost prehranskih dopolnil z zakonodajo po tem, ko so že na trgu.

Glede na splošno zakonodajo o živilih je vsak člen v verigi od proizvajalca do prodajalca končnemu potrošniku odgovoren za to, da daje v promet izdelke, ki so skladni z zakonodajo – varni in ustrezno označeni (32).

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, preventivnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj. Prav tako nimajo navedenih neželenih učinkov, kar pa ne pomeni, da do njih ne more priti.

## 5 ZAKONODAJNA UREDITEV KOZMETIČNIH IZDELKOV

Kozmetični izdelki morajo ustrezati kozmetičnim namenom in izpolnjevati predpisane zahteve ustreznosti za človekovo zdravje. Pod normalnimi ali razumno predvidljivimi pogoji uporabe morajo biti varni za uporabnika. Biti morajo ustrezno označeni.

Uredba (ES) št. 1223/2009, ki se neposredno uporablja v vseh državah članicah, določa, da mora proizvajalec kozmetičnega izdelka s sedežem v EU ali uvoznik iz tretjih držav pred dajanjem kozmetičnega izdelka na trg imeti iz-

delano oceno varnosti kozmetičnega izdelka, označiti kozmetični izdelek v skladu z veljavno zakonodajo in opraviti elektronsko priglasitev kozmetičnega izdelka na Evropsko komisijo. Distributerji morajo zagotoviti, da je kozmetični izdelek označen v skladu z veljavno zakonodajo v jeziku države članice, da mu ni pretekel rok uporabnosti in seveda ustrezne pogoje skladiščenja ter prevoza (10).

Oceno varnosti kozmetičnega izdelka za človekovo zdravje mora pripraviti oseba z ustrezno izobrazbo. Izdelana mora biti na podlagi rezultatov opravljenih preskusov in študij, pri čemer je potrebno upoštevati toksikološke lastnosti uporabljenih sestavin, njihovo kemijsko strukturo in izpostavljenost uporabnika (10).

Proizvodnja kozmetičnih proizvodov mora potekati v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za kozmetične proizvode (10).

Kozmetični proizvodi morajo biti mikrobiološko ustrezni (36) in ne smejo vsebovati snovi, ki so navedene v prilogi II Uredbe (ES) št. 1223/2009. V tej prilogi je več kot 1320 prepovedanih snovi, med katerimi so tudi nekatere zdravilne rastline, kot na primer rastline s tropanskimi alkaloidi in rastline z narkotičnimi snovmi (10).

Sicer pa so rastlinske droge in pripravki iz njih pogoste sestavine kozmetičnih izdelkov (38). Pripisovati se jim sme samo kozmetične lastnosti.

Zakonodaja ne predpisuje, da morajo neodvisni državni organi preveriti dejansko sestavo in označevanje kozmetičnega proizvoda, preden ta pride v promet. Nadzor se opravlja po tem, ko je kozmetični izdelek že na trgu.

## 6 ZAKONODAJNA UREDITEV MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV

Medicinske pripomočke razvrščamo glede na stopnjo tveganja za uporabnika, mesto in način uporabe, vezanost na vir energije, trajanje uporabe in druge lastnosti v razredu I, IIa, IIb in III, pri čemer stopnja tveganja za uporabnika narašča od razreda I do razreda III. Proizvajalec medicinskega pripomočka je dolžan v skladu z zakonodajo sam ustrezno uvrstiti svoj izdelek v posamezni razred, pri čemer mora dokazovati ustreznost razvrstitve. Medicinski pripomoček mora pri dajanju na trg nositi oznako CE, ki jo pridobi po postopku ugotavljanja skladnosti z bistvenimi zahtevami predpisov Republike Slovenije ter predpisov Evropske unije za medicinske pripomočke. Na medicinskih pripomočkih razreda IIa, IIb in III mora oznako



CE spremljati identifikacijska številka priglasičenega organa, odgovornega za izvajanje postopkov ugotavljanja skladnosti (11, 12).

Za razred I proizvajalec sam ocenjuje skladnost izdelka s predpisanimi zahtevami ter izda izjavo o skladnosti, za medicinske pripomočke razreda IIa, IIb in III ter za sterilne medicinske pripomočke in medicinske pripomočke z merilno funkcijo razreda I pa skladnost izdelka, njegove proizvodnje oziroma kakovosti poslovanja s predpisanimi zahtevami ugotavlja priglasičen organ. Priglasičen organ je poslovni subjekt, ki izvaja postopke ugotavljanja skladnosti medicinskih pripomočkov, ki ga imenuje pristojna državna institucija (v Republiki Sloveniji je to JAZMP) in ga priglasijo pri Evropski komisiji za vpis v NANDO bazo (11, 12). Na območju Evropske unije je več priglasičenih organov. V Republiki Sloveniji je priglasičen organ Slovenski inštitut za kakovost in meroslovje (SIQ).

Poglavitna razlika je torej v tem, da pri medicinskih pripomočkih razreda I proizvajalec sam izda izjavo o skladnosti, pri ostalih razredih pa sodeluje priglasičen organ. Navedeno proizvajalci pogosto izrabljajo tako, da neustrezno razvrstijo izdelke z zdravilnimi rastlinami v razred I in izdajo izjavo o skladnosti, čeprav izdelek ni skladen s predpisi.

Izdelki z zdravilnimi rastlinami so lahko razvrščeni med medicinske pripomočke samo, če svoj glavni učinek dosegajo na fizikalni način. Primeri takih izdelkov so izdelki za blažitev kašlja iz rastlinskih drog, ki vsebujejo veliko sluzi (npr. navadnega sleza, islandskega lišaja).

Evropska komisija izdaja priročnik o mejnih izdelkih med medicinskimi pripomočki in drugimi skupinami izdelkov. V njem je jasno navedeno, da naslednji izdelki ne morejo biti razvrščeni med medicinske pripomočke:

- protibolečinski obliži s kapsaicinom ali ekstraktom paprike (obliži so nosilci zdravilne učinkovine)
- ekstrakt fižola (*Phaseolus vulgaris*) za zmanjšanje absorpcije ogljikovih hidratov (inhibicija alfa-amilaze je presnovno delovanje) (13).

Žal usmeritve tega priročnika niso obvezujoče in služijo pristojnim nacionalnim organom le kot smernice pri obravnavi posameznih izdelkov.

V avgustu 2017 pa je Evropska komisija izdala obvezujoče sklepe, da skupina izdelkov, katerih glavno predvideno učinkovanje, ki je odvisno od proantocianidinov v izvlečku brusnic (*Vaccinium macrocarpon*), je preprečevanje ali zdravljenje cistitisa, ne ustreza opredelitvi medicinskih pripomočkov (39). Izdelki z brusnico so bili pred tem na trgu Evropske unije kot medicinski pripomočki.

Nadzor medicinskih pripomočkov se opravlja po tem, ko so že na trgu. Sprejeta je že nova zakonodaja Evropske

unije o medicinskih pripomočkih, ki pa bo začela veljati po letu 2020 (40).

### ALI STE VEDELI?

Medicinski pripomočki morajo imeti CE oznako. Pri medicinskih pripomočkih razreda I proizvajalec sam izda izjavo o skladnosti, pri ostalih razredih medicinskih pripomočkov pa sodeluje priglasičen organ.

## 7 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH

V laični, pogosto pa tudi v strokovni javnosti, vlada zmotno prepričanje, da je vse, kar je naravnega izvora, tudi varno. Veliko primerov, od katerih so nekateri povezani tudi z neustrezno kakovostjo izdelkov rastlinskega izvora, kaže, da temu ni tako (41).

V zadnjih desetletjih so za nekatere od rastlin, ki so dolga desetletja veljale za varne, ugotovili pomembno toksičnost (npr. hepatotoksičnost rastlin s pirolizidinskimi alkaloidi, fototoksičnost rastlin s furanokumarini, nefrotoksičnost aristolohije) (42).

Več je primerov, ko so pri uporabi zdravil rastlinskega izvora ugotovili povezavo z neželenimi učinki, vključno s hepatotoksičnostjo. Po prenehanju uporabe teh zdravil so namreč neželeni učinki izzveneli (43, 44).

Pomembni so tudi podatki o interakcijah zdravil rastlinskega izvora (npr. česen, ginko, šentjanževka) s sintezni zdravili (45, 46).

Potrošniki so pogosto napačno informirani s promocijskimi informacijami o nekaterih rastlinah ali njihovih sestavinah, ki zatamnijo tveganja, povezana z njihovo uporabo ali navajanjem pretirane učinkovitosti. Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo zdravil in izdelkov iz zdravilnih rastlin (43).

Poročila o neželenih učinkih, dogodkih ali zapletih je treba posredovati na uradnem obrazcu:

- o domnevnih neželenih učinkih zdravil nacionalnemu centru za farmakovigilanco - JAZMP (47);
- o neželenih dogodkih in neželenih učinkih prehranskih dopolnil in drugih živil (predvsem obogatenih živil, živil za športnike ter novih živil) Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (48);



- o resnih neželenih učinkih kozmetičnih izdelkov Uradu RS za kemikalije (49);
- o zapletih v zvezi z medicinskimi pripomočki JAZMP (50).

### ALI STE VEDELI?

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin in o njih poročati na predpisanem obrazcu pristojnim organom.

## 8 SKLEP

Strokovni delavci v lekarnah bi morali jasno razlikovati med zdravili rastlinskega izvora in drugimi skupinami izdelkov iz zdravilnih rastlin ter pri svojem delu upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto izdelkov. Pacientom bi za lajšanje zdravstvenih težav morali ponuditi zdravila in ne prehranskih dopolnil oziroma kozmetičnih proizvodov, kajti samo zdravila imajo ustrezno dokazano in preverjeno kakovost, varnost in učinkovitost.

Nuditi bi morali samo izdelke, ki so kakovostni, varni in strokovno utemeljeni ter ustrezajo določbam zakonodaje glede označevanja in predstavitve. Poročati bi morali o neželenih učinkih izdelkov iz zdravilnih rastlin.

Hkrati z drugimi institucijami in zdravstvenim osebjem bi morali prispevati k ozaveščanju ljudi o razlikovanju in pravilni uporabi posameznih vrst izdelkov iz zdravilnih rastlin.

## 9 LITERATURA

1. Market Research Report. Hexa Research. September, 2017. <https://www.hexaresearch.com/research-report/global-herbal-medicine-market> Dostop: 17-8-2018.
2. Razinger Mihovec B. Vpliv socialno-demografskih značilnosti in zdravstvenega stanja populacije na uporabo zdravil rastlinskega izvora v Sloveniji. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo, 2007.
3. Naturheilmittel 2010. Ergebnisse einer Bevölkerungsrepräsentativen Befragung, Institut für demoskopie Allensbach. [https://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx\\_studies/7528\\_Naturheilmittel\\_2010.pdf](https://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx_studies/7528_Naturheilmittel_2010.pdf). Dostop: 17-8-2018.
4. WHO Guidelines for the assessment of herbal medicines, World Health Organization, Geneva, 1991.
5. Direktiva 2004/24/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembi Direktive 2001/83/ES o Kodeksu Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini glede tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora.
6. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih.
7. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
8. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 17/14.
9. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 66/13.
10. Uredba (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih.
11. Zakon o medicinskih pripomočkih. Uradni list RS, št. 98/09.
12. Direktiva Sveta 93/42/EGS z dne 14. junija 1993 o medicinskih pripomočkih.
13. European Commission. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.19 of April 2018. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/29021>. Dostop 17-8-2018.
14. Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62005CC0319&lang1=sl&lang2=EN&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
15. Zadeva C-88/07 Komisija Evropskih skupnosti proti Kraljevini Španiji. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=75651&pageIndex=0&doclang=SL&mode=req&dir=&occ=firt&part=1&cid=1342087>. Dostop: 17-8-2018.
16. Zadeva C-140/07 Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. januarja 2009. Hecht-Pharma GmbH proti Staatliches Gewerbeaufsichtsamts Lüneburg. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62007CJ0140&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
17. Zadeva C-27/08 Sodba Sodišča (peti senat) z dne 30. aprila 2009. BIOS Naturprodukte GmbH proti Saarland. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62008CJ0027&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
18. Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 9. junija 2005 v združenih zadevah C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03. <http://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?jsessionId=9ea7d0f130de484b69e6ed4c44b0b4eb9d859ddf8c26.e34KaxiLc3eQc40LaxqMbN4ObhmQe0?text=&docid=58348&pageIndex=0&doclang=SL&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1712> Dostop: 17-8-2018.
19. Judgment of the Court (Fifth Chamber) of 28 October 1992. Criminal proceedings against Johannes Stephanus Wilhelmus Ter Voort. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:61991CJ0219>. Dostop: 17-8-2018.
19. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh [http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZHPD/Smernice\\_za\\_opredelitev\\_izdelkov\\_marec\\_2018.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf). Dostop: 17-8-2018.
21. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. (Uradni list RS, št. 57/14 in 41/17).
22. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni list RS, št. 55/2006 in 17/14 – ZZdr-2).



23. *Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*, CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2.
24. *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin*, EMEA/HMPC/246816/2005.
25. Bauer K., Fröning K. H., Führer C. *Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002: 397-412.
26. Kristl J, Srčič S. *Novosti v oblikovanju zdravil naravnega izvora, Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija, Podiplomsko strokovno izobraževanje 2003, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003: 19–33.*
27. Bilia AR. *Pharmaceutical Analysis: Plant Extracts. Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition)*. University of Florence. Florence 2005: 116-126.
28. *Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products1 with pyrrolizidine alkaloids*, EMA/HMPC/328782/2016.
29. *Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration* EMEA/HMPC/32116/05.
30. *Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products* EMA/HMPC/104613/2005 – Rev. 1.
31. *Herbal products*, European medicines agency [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf). Dostop 17-8-2018.
32. *Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živilii*. Uradni list RS, št. 52/00, 42/02 in 47/2004 – ZdZPZ.
33. *Uredba (ES) št. 1924/2006 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih*.
34. *Uredba Komisije (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditvev na živilih, razen trditvev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok*
35. *Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Prehranske in zdravstvene trditve*. [http://www.uvhvvr.gov.si/delovna\\_podrocja/zivila/prehranske\\_in\\_zdravstvene\\_trditve/](http://www.uvhvvr.gov.si/delovna_podrocja/zivila/prehranske_in_zdravstvene_trditve/). Dostop 17-8-2018.
36. *Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health*. EFSA Journal 2011; 9 (12): 2474.
37. *Uredba o izvajanju Uredbe (ES) o kozmetičnih izdelkih*. Uradni list RS, št. 61/13.
38. Gašperlin M, Zajc N. *Naravne sestavine kozmetičnih izdelkov. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija. Podiplomsko izobraževanje, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2003: 156-169.*
39. *Izvedbeni Sklep Komisije (EU) 2017/1445 z dne 8. avgusta 2017 o skupini izdelkov, katerih glavni predvideni učinek, ki je odvisen od proantocijanidinov v brusnicah (Vaccinium Macrocarpon), je preprečevanje ali zdravljenje cistitisa*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017D1445&from=SL>. Dostop 17-8-2018.
40. *European Commission. Medical devices. Regulatory framework*. [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en). Dostop 17-8-2018.
41. *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems* World Health Organization, Geneva, 2004: 1–15.
42. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD: *Herbal Medicines*. 2nd Ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2002: 3-27.
43. De Smet PA: *Towards safer herbal medicines*, *The European Phytojournal*, Issue 1, *Edited proceedings of the 5th International ESCOP Symposium: "Phytomedicines: Quality, Safety and Efficacy"*, London October 15-16th 1998.
44. Calitz C, du Plessis L, Gouws C, et al. *Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1551-65.
45. Kac J, Mlinarič A, Umek A. *Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili*. *Farm Vestn* 2004; 55: 453-462.
46. Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. *Drugs* 2009; 69: 1777-98.
47. *Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil*. <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil>. Dostop 17-8-2018.
48. *Nacionalni inštitut za javno zdravje. Nutrivigilanca*. <http://www.nijz.si/sl/nutrivigilanca>. Dostop 17-8-2018.
49. *Urad RS za kemikalije. Obveščanje o resnih neželenih učinkih kozmetičnih izdelkov*. [http://www.uk.gov.si/si/delovna\\_podrocja/kozmeticni\\_proizvodi/obvescanje\\_o\\_resnih\\_nezelenih\\_ucinkih/](http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/kozmeticni_proizvodi/obvescanje_o_resnih_nezelenih_ucinkih/). Dostop 17-8-2018.
50. *Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Vigilanca medicinskih pripomočkov*. <http://www.jazmp.si/medicinski-pripomocki/vigilanca-medicinskih-pripomockov/>. Dostop 17-8-2018.